

31L-am01

サリドマイド由来誘導体による抗インフルエンザ活性

○岩井 佑磨¹, 高橋 仁², 畠山 大¹, 本島 和典³, 石川 稔³, 杉田 和幸³, 橋本 祐一³, 原田 勇一², 板村 繁之², 小田切 孝人², 田代 真人², 清 悦久⁴, 山口 健太郎⁴, 葛原 隆¹(¹徳島文理大薬, ²国立感染研・インフルエンザウイルス研セ, ³東大分生研, ⁴徳島文理大香川薬)

昨年ブタ由来 A 型インフルエンザが大流行するなど、人類にとってインフルエンザウイルスは大きな脅威となっている。A 型インフルエンザウイルスは、3 種類のサブユニット (PA, PB1, PB2) から構成される RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによりウイルス遺伝子を転写・複製する。RNA ポリメラーゼは変異が起りにくく、抗インフルエンザ薬の作用点として耐性ウイルスが出現しにくいという利点がある。また、RNA ポリメラーゼ PA サブユニットのエンドヌクレアーゼ活性は、ウイルス遺伝子の転写に必須である。今回、我々は PA サブユニットにおけるエンドヌクレアーゼ活性を阻害する化合物としてサリドマイドに注目した。サリドマイドは薬害を起し、市場撤退した薬物ではあるが、現在では多発性骨髄腫の治療薬として承認されている。本研究では構造展開をした 34 種類のサリドマイド誘導体を作製し、抗ウイルス作用を有するかどうか検討した。このうち 3 種類の誘導体が、PA サブユニットにおけるエンドヌクレアーゼ活性とウイルスの増殖を抑制した。これら 3 種類の誘導体は共通してカテコール基を有し、カテコール基の水酸基がエンドヌクレアーゼ活性の抑制において重要であることが示唆された。すなわち、PA サブユニットをターゲットとするサリドマイド由来誘導体は新しい抗インフルエンザ薬のシードとして期待できる。